

骨髓脂肪细胞与白血病发生的相关性研究进展

屠雯妍¹ 许佳烨¹ 洪耀南¹ 邵科钉² 吴迪炯^{1,3*}

(¹浙江中医药大学第一临床医学院, 杭州 310053; ²浙江中医药大学科研处, 杭州 310053;

³浙江中医药大学附属第一医院血液科, 杭州 310006)

摘要 骨髓脂肪组织是一种存在于成人外周骨和远端骨内的脂肪组织。既往研究对骨髓脂肪组织功能的认识尚不明确, 认为脂肪组织以空间占据为主, 是骨髓造血功能减退的表现。近年来, 随着研究的不断深入, 有较多的研究认为脂肪细胞具有内分泌器官的功能, 能作为骨髓微环境的成分影响多种疾病的转归。研究发现, 在多种不同类型的白血病(包括急性髓系白血病、急性淋系白血病、慢性白血病等)中均存在着骨髓脂肪细胞代谢的异常, 这种异常对疾病的发生发展及预后起一定作用。更好地系统了解血液病中骨髓脂肪细胞的功能, 调控脂肪细胞与白血病细胞间的交互作用, 并调节骨髓脂肪细胞的代谢过程, 对今后白血病的治疗可能会具有重要意义。

关键词 脂肪细胞; 白血病; 骨髓微环境

Advances on the Correlation between Bone Marrow Adipocytes and Leukemia Development

TU Wenyan¹, XU Jiaye¹, HONG Yaonan¹, SHAO Keding², WU Dijiong^{1,3*}

(¹The First School of Clinical Medicine, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China;

²Office of Academic Research, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China;

³Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, China)

Abstract BMAT (bone marrow adipose tissue) is a kind of adipose tissue that exists in the peripheral and distal bones of adults. The function of MAT was not fully clarified based on previous studies, most of which believed that it only played a role as spatial occupation, and showed as hypohematopoiesis. With the developing knowledge of bone marrow microenvironment, more and more studies found that adipocyte worked as endocrine organs and was related to the outcome of many diseases. Based on the current studies, abnormal metabolism of bone marrow adipocytes has been found in many types of leukemia (acute myeloid leukemia, acute lymphocytic leukemia, as well as chronic leukemia), which was believed to contribute to its development, and have a significance on its prognosis. Better understanding the role of BMAT in hematologic disease, trying to figure out the interaction between bone marrow adipocytes and leukemic cells, and work on regulating the metabolism of BMAT may be of great significance in leukemia management in the near future.

Keywords adipocytes; leukemia; bone marrow microenvironment

收稿日期: 2020-12-30 接受日期: 2021-03-16

浙江省自然科学基金(批准号: LY21H290003、LY17H290005)、国家自然科学基金(批准号: 81503296)、浙江省中医药科学研究基金(批准号: 2020ZB085)和浙江中医药大学学生科研基金(批准号: 721200F043)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0571-86620325, E-mail: wudijiong@zcmu.edu.cn

Received: December 30, 2020

Accepted: March 16, 2021

This work was supported by the Zhejiang Provincial Natural Science Foundation (Grant No. LY21H290003, LY17H290005), the National Natural Science Foundation of China (Grant No. 81503296), the Zhejiang Province Traditional Chinese Medicine Scientific Research Fund (Grant No. 2020ZB085), and the Student Research Fund of Zhejiang Chinese Medical University (Grant No. 721200F043)

*Corresponding author. Tel: +86-571-86620325, E-mail: wudijiong@zcmu.edu.cn

骨髓脂肪组织(bone marrow adipose tissue, BMAT)是成人骨髓造血环境中的重要组成部分,在成人中占据着约70%的骨髓空间,并且会随年龄的增长而增加^[1]。长期以来,BMAT一直被认为是占据空间的无用组织,对血细胞的生成起消极影响,因此没有对其功能和在疾病不同阶段的变化情况进行深入的研究。近年来的研究发现,骨髓脂肪细胞(bone marrow adipocyte, BMA)结构和功能的改变是调节骨重构和造血功能的新兴机制,并且BMAT也被认为是一种内分泌组织^[2],可以直接或间接影响骨骼、肿瘤和全身代谢^[3]。白血病是一类造血干细胞恶性克隆性疾病,越来越多的研究对白血病与BMA的相互作用进行了较为深入的探讨^[1-3]。BMA在增殖分化的不同阶段释放的脂肪因子成分和功能存在较大的差异^[4],并且不同类型的白血病细胞对BMA能量代谢的依赖性不同,急性髓细胞白血病(acute myeloid leukemia, AML)更能受益于脂肪酸结合蛋白4(fatty acid binding protein 4, FABP4)介导的细胞增殖^[5]。因此,对BMA和白血病发生的确切关系的认识仍需要结合不同的白血病类型加以区别,这一点也有利于今后特异性干预方案的施行。本文现就BMA与白血病发生发展的相关性研究进展作一综述。

1 BMA与白血病细胞的交互作用及机制

如前所述,不同类型的白血病细胞对BMA分泌的细胞因子的反应性不同,同时不同类型的白血病细胞由于受不同驱动基因调控,同样具有各自特异性的调控通路,并且不同类型的白血病细胞可能对脂肪细胞的分化成熟和分泌功能存在一定的交互影响。

1.1 BMA抑制白血病细胞增殖的调控因子

1.1.1 脂联素 脂联素(adiponectin, ADPN)是一种主要由244个氨基酸组成的脂肪因子。它由MAT合成和分泌,并通过旁分泌机制阻止骨髓前脂肪细胞的分化,参与肿瘤抑制^[6]。肿瘤完全缓解(complete remission, CR)期间BMAT分泌的脂联素增加,循环脂联素水平提高,导致高脂联素血症^[7],进而抑制白血病细胞的增殖。研究发现,脂联素能通过调节M1细胞凋亡相关基因的表达,诱导急性髓单核细胞白血病细胞的凋亡,抑制骨髓单核祖细胞的增殖^[8]。而在慢性髓细胞白血病(chronic myelocytic leukemia, CML)中,脂联素与伊马替尼联合使用,可增强其疗

效,即脂联素能以脂联素受体-1(AdipoR1)依赖的方式使BCR-ABL酪氨酸激酶失活,从而逆转CML细胞对该药物的耐药性^[9]。此外,脂联素在基质细胞共培养环境中,在环氧化酶(cyclooxygenase, COX)增强前列腺素合成的作用下,能显著抑制淋巴细胞的生成,影响淋系前体细胞^[6]。这点可能有利于控制急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)的发生发展。

1.1.2 脂质介质 BMA还可以释放脂质介质,如生物活性磷脂,以及神经酰胺。前者包括1磷酸鞘氨醇(sphingosine-1-phosphate, S1P)和1磷酸神经酰胺(ceramide-1-phosphate, C1P),它们是造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)的强趋化剂,可能在白血病细胞向BMAT迁移和归巢过程中起重要作用^[10]。而后者可参与AML细胞的凋亡过程,研究表明神经酰胺可被FLT3-ITD抑制剂重新活化,此过程会选择性诱导线粒体自噬和AML细胞死亡,从而有利于消除因FLT3-ITD信号抑制神经酰胺的生成所造成的白血病细胞耐药性^[11]。

1.1.3 趋化因子配体-2 趋化因子配体-2[chemokine (C-C motif) ligand-2, CCL-2]是BMA分泌的趋化因子,主要募集单核/巨噬细胞定向迁移^[12],参与免疫反应。研究发现,在白血病患者的骨髓微环境和血浆中CCL-2水平显著升高^[13]。而过表达的CCL-2可能会降低白血病细胞的侵袭能力,其作用机制可能与抑制MMP-2(matrix metalloproteinase-2)、MMP-9表达有关^[14]。有研究显示,采用鼠伤寒沙门氏菌VNP20009治疗可以使AML小鼠中包括CCL在内的趋化因子表达量增加,继而诱导多种免疫细胞参与免疫应答,增强抗肿瘤免疫和白血病缓解^[15]。

1.2 BMA促进白血病细胞增殖的调控因子

BMA促进白血病的发生,主要体现在参与疾病骨髓微环境的形成和对白血病细胞增殖的能量支持等方面^[16]。

1.2.1 瘦素 瘦素是一种分子量为16 kDa的细胞因子,在血管重塑、细胞凋亡抑制和肿瘤迁移中起作用。研究发现,瘦素受体在AML、ALL和CML患者的白血病细胞中高表达,在骨髓微环境中,BMA分泌的瘦素作为脂肪代谢的调节因子,不仅在控制正常原始造血细胞的增殖和分化过程中起着重要的作用,而且能刺激白血病细胞的生长和存活,此外,瘦素还通过促进血管生成来促进白血病细胞在体内的

增殖^[17]。

1.2.2 脂肪酸 BMA可以通过脂解作用为邻近的成骨细胞和造血干细胞提供燃料。最近有研究发现,BMA可以将脂质(游离脂肪酸)主动转移到造血干细胞中,甚至更有效地转移到AML细胞胚芽中,从而增强AML细胞的生存和增殖^[5]。AML能诱导储存在BMA内的甘油三酯脂解,经脂解产生的脂肪酸(fatty acid, FA)则通过FABP4从BMA释放到骨髓微环境中;而BMA周边的AML细胞则通过上调FABP4水平,摄取FA入细胞内,并将其转运至线粒体进行 β 氧化,产生白血病细胞生长和增殖所需的能量^[5]。因此,FA代谢是AML细胞存活的关键能量途径。

1.2.3 白细胞介素-6 研究发现,AML和CML患者血清中白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)水平较高,在BMA中,IL-6的表达水平是白色或棕色脂肪细胞的3.6至14.0倍^[18]。其分泌的IL-6通过激活STAT3信号来改变AML细胞线粒体的氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)水平,从而增强AML细胞的耐药能力,同时还发现AML细胞可以刺激骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSCs)分泌更多的IL-6,激活AML细胞中的总STAT3和线粒体STAT3,从而促进细胞增殖。IL-6/STAT3通路已被证明有助于多种癌症的发展,同时研究也表明AML中的STAT3异常激活与疾病预后不良有关,并且参与了AML的耐药过程^[19]。

1.2.4 半乳糖凝集素-12 急性早幼粒细胞性白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)是目前能够应用诱导分化方案治愈的唯一一种白血病。半乳糖凝集素-12(Galectin-12, GAL-12)是动物凝集素的半乳糖凝集素家族成员,在脂肪细胞中优先表达^[20],但也可在APL细胞中特异性过表达^[21-22]。XUE等^[21]的研究发现,在APL细胞中,GAL-12参与了全反式维甲酸诱导的粒细胞分化。GAL-12的下调促进了全反式维甲酸诱导的中性粒细胞分化,但阻碍了终分化中性粒细胞内脂滴的形成,提示脂生成和髓系分化的其他方面可由GAL-12独立调节。这与GAL-12的下调降低脂生性转录因子C/EBP α 、C/EBP β 、PPAR γ 水平,抑制CREB1和ERK的激活以及脂生成信号通路有关,而这些信号通路同样是调控APL细胞增殖的关键信号通路。

1.3 BMA对骨髓正常造血功能的影响

干细胞因子(stem cell factor, SCF)是一种HSC生

态因子,可促进骨髓的造血功能。研究表明,BMA表达高水平的SCF,不同位置的SCF调控造血的作用不同,长骨脂肪细胞在照射后促进造血恢复,而尾椎脂肪细胞抑制造血再生,并且清髓化疗后BMA产生的SCF也能促进造血恢复,而成脂受损小鼠(A-ZIP/F1小鼠)的造血再生受到了损害^[23]。此外,MATTIUCI等^[24]的研究表明,人BMA分泌的趋化因子CXCL12(C-X-C chemokine ligand 12)对维持HSCs有重要作用,人BMA的共培养可以长期维持HSCs,提示BMA在维持HSCs的稳态中起一定作用。此外,肥胖被证明与血液癌症、ALL的无事件生存期较差有关,肥胖会诱导异位脂肪细胞在骨髓腔内积累,该过程被认为损害了骨髓的造血功能^[25-26]。

1.4 白血病影响BMA生成的调控机制

在白血病细胞和脂肪细胞的相互作用中,除了脂肪细胞对白血病细胞增殖分化的影响外,白血病细胞同样可以通过多种途径影响脂肪细胞的功能及增殖。当脂肪细胞与AML细胞共培养时,AML细胞诱导激素敏感脂肪酶的磷酸化,促进脂肪细胞的脂解过程,继而为AML的发生提供环境和营养^[18]。而在小鼠细胞系研究中,WEHI-3白血病细胞也能通过调控ROCKII和 β -catenin表达抑制脂肪细胞的分化成熟^[27]。

在AML疾病中,白血病细胞主要破坏的是红骨髓区域的脂肪细胞。依据“骨髓脂肪细胞-正常骨髓红系成熟”轴,即骨髓脂肪生成与骨髓-红系之间的功能耦合,研究发现,AML通过患者的MSCs富集HIF1 α 和TGF β 途径中的转录靶蛋白,可以破坏红骨髓内的BMA生存环境,抑制其中的脂肪细胞再生和形成,造成内源性造血干细胞和祖细胞调节不平衡,从而导致骨髓红系成熟度受损^[28]。

在ALL患者骨髓微环境中,BMA对ALL细胞具有保护作用。ALL细胞可以在BMA中诱导产生细胞内的活性氧(reactive oxygen species, ROS)和BMA的氧化应激反应,而这种氧化应激反应导致了可溶性因子的分泌,从而保护ALL细胞免受柔红霉素(daunorubicin, DNR)的侵害^[16]。

在CML疾病中,BMA则起到双重作用。CML细胞产生的细胞因子诱导BMA脂解,然后BMA释放的n-3多不饱和脂肪酸(n-3 polyunsaturated fatty acid, n-3 PUFA)通过抑制磷酸肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)途径而损害CML细胞存活

和增殖。但是BMA接下来释放的瘦素很快抑制这些作用,脂肪蛋白还增加了BMA的脂解作用,释放出饱和脂肪酸(saturated fatty acid, SFA)和单不饱和脂肪酸(monounsaturated fatty acid, MUFA),通过激活PI3K途径保护CML细胞免受凋亡^[29]。

此外,外泌体是由各种正常和恶性细胞分泌的小囊泡(30~200 nm),并日益被认为是细胞间通讯的关键介质。癌细胞的外泌体能够支持其自身的生长以及破坏健康细胞的稳态,而白血病细胞通过其外泌体重塑骨髓造血龕,使之成为适合白血病生存的微环境^[30-33]。KUMAR等^[34]的研究发现,用AML衍生的外泌体处理包括BMA在内的骨髓基质细胞,会降低这些细胞中支持正常造血功能的基因(*CXCL12*、*KITL*、*IL-7*、*IGF1*)和支持成骨作用的基因(*OCN*、*Coll1A1*、*IGF1*)的表达,并增加支持AML生长的基因(*DKK1*、*IL-6*、*CCL-3*)的表达。与AML植入的效果相似,使用AML衍生的外泌体进行治疗也会增加参与细胞周期的正常长期造血干细胞(long-term hematopoietic stem cells, LT-HSCs)的比例,并损害正常的造血过程。因此,该实验表明,AML细胞在骨髓龕的造血和非造血区室中诱导了依赖于外泌体的细胞变化,导致了正常造血功能减弱,同时促进了白血病病情的进展。

2 不同类型白血病BMA的变化特点及临床意义

2.1 AML

AML表现为造血系统的髓系原始细胞克隆性恶性增殖。临床研究发现,AML初发患者中的BMA(特别是红骨髓区域的BMA)含量较正常人的少,平均面积小且比较离散,此现象并非是由AML细胞大量占据骨髓空间^[35]造成的,而是由AML干细胞与健康HSCs和祖细胞(hematopoietic progenitor cells, HPCs)竞争并破坏了BMA的生态位所致^[36]。此外,AML细胞也会改变BMA的代谢过程,主要表现为激活脂解^[37]。

有研究发现,BMA的形态大小与白血病的发展和预后也存在着联系:在AML患者骨髓中,小脂肪细胞(直径小于42.6 μm 的BMA)比例高于正常人,其余脂肪细胞与正常人无显著差异,并且临床研究发现,脂肪细胞较小的患者的总生存期短于其他患者,此类AML缓解受试者与其他受试者相比,无复发生

存期亦较短^[38]。这是因为肿瘤细胞释放炎症因子以使脂肪细胞变小^[36],较小的脂肪细胞有较高的代谢活性^[18]。目前已知研究表明,小脂肪细胞对AML的预后存在不利影响^[38]。

2.2 ALL

ALL是一种起源于淋巴细胞的B系或T系细胞的在骨髓内异常增生的恶性肿瘤性疾病。在BMA附近可以看到白血病和淋巴瘤细胞,BMA可以保护ALL细胞免受化疗的侵害,使之对蒽环类药物DNR产生耐药性^[16]。且由于化疗具有急性细胞毒性作用,ALL患者在几轮化疗过后经常表现出不可逆的慢性骨髓损伤,常常导致造血功能受损,同时B-ALL细胞分泌的细胞因子募集骨髓基质细胞(bone marrow stromal cell, BMSC),重建有利于自身生存的骨髓微环境^[39]。此外,有研究对44例ALL患儿的骨髓样本进行形态计量学分析,发现患儿骨髓中的脂肪细胞、巨核细胞以及成骨细胞等成分细胞减少,但目前尚不清楚BMA体积的减少是否与BMA数量的减少或BMA内脂质积聚程度的降低有关^[40]。

2.3 CML

研究发现在CML患者中,前脂肪细胞的数量在CML慢性期增加,而在疾病进入急变期后减少,到了缓解期再次大量增加,同时,在CML患者身上经常观察到,当白血病细胞与BMA接触时能聚集脂质,这种积聚可以保护其免受微环境细胞毒素的侵害,并诱导在CML患者BMSC中常见的炎症反应^[29]。提示BMA在白血病早期可能参与抑制恶性克隆性扩增。

2.4 CLL

慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)以免疫功能不全的高分化淋巴细胞克隆性增殖为主要特征,主要表现为外周血淋巴细胞数明显增多,并具有较成熟的淋巴细胞表面标志。在一组69名未接受治疗的Binet A期的CLL患者中,脂联素水平与外周血淋巴细胞计数成反比,同时对另一组60名CLL患者进行评估,分析基因表达谱发现,他们均表达较低的脂联素水平,而高度表达AdipoR1和AdipoR2,且具有一定的患者间变异性^[41]。研究认为,分泌脂联素的BMA可能成为未来治疗CLL的有效药物靶标^[6]。

3 围绕BMA代谢的可能治疗方案

目前关于白血病治疗的研究主要还是集中在

根除白血病细胞上, 很少考虑通过修复白血病受损的BMSC微环境来治疗白血病^[34]。MAT是骨髓中活跃的内分泌器官, 分泌并释放多种脂肪因子, 是未来具有潜力的白血病治疗靶点。

3.1 PPAR γ 激动剂体内给药诱导MAT生成

PPAR γ 在MSCs和未成熟BMA中高表达, 提示PPAR γ 激动剂(GW1929)可以作为一种理想的工具化合物, 优先靶向具有最少定向造血细胞或其他重要BMSC种群的脂肪细胞环境^[28]。激活PPAR γ 能以骨髓微环境依赖的方式靶向AML细胞的自我更新, 从而减轻其对BMA生成的抑制作用^[42]。以往的常规治疗方法着眼于杀死白血病细胞或使之凋亡, 但并未满足加强骨髓造血功能的需求, 利用PPAR γ 激动剂(GW1929)则可以保护BMA, 抵消AML细胞对骨髓生活环境的破坏作用, 为骨髓红系细胞提供造血的有利环境^[28]。这种支持内源性造血的治疗方法将大大有助于减少感染和贫血的发生, 从而减少输血产品的需求。

3.2 阿糖胞苷和脂肪酸氧化抑制剂联合方案

通过建立25例初发患者人源肿瘤异体移植模型(patient-derived xenograft, PDX), 发现线粒体的高氧化磷酸化可能参与了化疗耐药过程^[43]。脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)抑制剂可以阻碍线粒体进行FAO, 抑制其基本功能, 有助于克服临床上AML细胞对阿糖胞苷(cytosine arabinoside, AraC)的耐药性。在富含BMA的骨髓微环境中, AraC和FAO抑制剂的联合治疗可以消除BMA对AML细胞(尤其对AraC化学耐药的AML细胞)的保护作用, 而牛油果汀B(avocatin B)作为一种新型的FAO小分子抑制剂, 其与AraC的联合应用在未来AML的治疗中具有潜力^[44]。

3.3 靶向FABP4-DNMT1环

FABP4通过改变DNA甲基化而引起不规则脂质代谢, 继而参与侵袭性白血病疾病进展, 因此FABP4-DNMT1环的药物靶向是实现DNA低甲基化的可行策略^[45-48]。新兴药物选择性FABP4抑制剂BMS309403可以抑制DNMT1的表达, 降低总体DNA甲基化并重新激活表观遗传沉默的p15INK4B, 靶向FABP4是治疗白血病和潜在的其他类型癌症的独特治疗途径, 且在实验中, 小鼠的体重、摄食和活动性均没有明显变化, 说明BMS309403的副作用很小, 但在应用于临床前还需进一步明确BMS309403

的用药剂量和给药时间^[49]。

3.4 靶向IL-6/STAT3/OXPHOS轴

人BMSCs分泌IL-6能激活线粒体STAT3, 并通过上调AML细胞中的OXPHOS水平, 促进AML的耐药和复发^[19]。因此, IL-6/STAT3/OXPHOS轴可能是提高AML患者对化学疗法的敏感性和预防疾病复发的潜在治疗靶标。目前, 联合应用特异性抗体(如西妥昔单抗)阻断IL-6或小分子抑制剂(如C188-9)靶向STAT3治疗白血病已有相关临床试验开展, 但围绕克服白血病耐药, 是否能通过靶向BMSCs起效尚未有相关研究报道。

4 结语和展望

综上, MAT作为骨髓内活跃的具有内分泌功能的效应器官, 能通过分泌多种脂肪因子来调控骨髓造血功能。在疾病过程中, BMA与白血病细胞存在密切的交互作用。如何更好地认识和调控两者间的功能关系, 已成为未来治疗白血病的潜在研究重点, 可能为治疗恶性血液病开辟新的治疗理念。

参考文献 (References)

- [1] FAIRFIELD H, DUDAKOVIC A, KHATIB C M, et al. Myeloma-modified adipocytes exhibit metabolic dysfunction and a senescence-associated secretory phenotype [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(3): 634-47.
- [2] TURNER R T, MARTIN S A, IWANIEC U T. Metabolic coupling between bone marrow adipose tissue and hematopoiesis [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2018, 16(2): 95-104.
- [3] VELDHUIS-VLUG A G, ROSEN C J. Clinical implications of bone marrow adiposity [J]. *Intern Med*, 2018, 283(2): 121-39.
- [4] OJIMA K, OE M, NAKAJIMA I, et al. Dynamics of protein secretion during adipocyte differentiation [J]. *FEBS Open Bio*, 2016, 6(8): 816-26.
- [5] SHAFAT M S, OELLERICH T, MOHR S, et al. Leukemic blasts program bone marrow adipocytes to generate a protumoral microenvironment [J]. *Blood*, 2017, 129(10): 1320-32.
- [6] YOKOTA T, MEKA C S, KOURO T, et al. Adiponectin, a fat cell product, influences the earliest lymphocyte precursors in bone marrow cultures by activation of the cyclooxygenase-prostaglandin pathway in stromal cells [J]. *Immunol*, 2003, 171(10): 5091-9.
- [7] SCHELLER E L, BURR A A, MACDOUGALD O A, et al. Inside out: bone marrow adipose tissue as a source of circulating adiponectin [J]. *Adipocyte*, 2016, 5(3): 251-69.
- [8] YOKOTA T, ORITANI K, TAKAHASHI I, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages [J]. *Blood*, 2000, 96(5): 1723-32.
- [9] TAN G, SHI L, LI Q, et al. Adiponectin enhances Imatinib anti-tumour activity in human chronic myeloid leukaemia cells with

- serum levels associated with Imatinib efficacy in early chronic phase patients [J]. *Cell Prolif*, 2015, 48(4): 486-96.
- [10] ZINNGREBE J, DEBATIN K M, FISCHER-POSOVSZKY P. Adipocytes in hematopoiesis and acute leukemia: friends, enemies, or innocent bystanders [J]? *Leukemia*, 2020, 34(9): 2305-16.
 - [11] DANY M, GENCER S, NGANGA R, et al. Targeting FLT3-ITD signaling mediates ceramide-dependent mitophagy and attenuates drug resistance in AML [J]. *Blood*, 2016, 128(15): 1944-58.
 - [12] 陆子宇, 张纯, 张淑英. CCL2在急性髓细胞白血病病程中作用的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘(LU Z Y, ZHANG C, ZHANG S Y. Research progress of the role of CCL2 in the course of acute myeloid leukemia [J]. *World Latest Medicine Information*), 2019, 19(A0): 52-3.
 - [13] JACAMO R O, MU H, ZHANG Q, et al. Effects of CCL2/CCR2 blockade in acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2015, 126(23): 1348.
 - [14] 黄欣, 秦云, 黄江涛. CCL2对白血病细胞趋化作用及高表达后降低白血病细胞迁移侵袭能力的实验研究[J]. 临床和实验医学杂志(HUANG X, QIN Y, HUANG J T. Experimental study on the chemotaxis of CCL on leukemia cells and its high expression in reducing the migration and invasion ability of leukemia cells [J]. *Journal of Clinical and Experimental Medicine*), 2019, 18(2): 152-6.
 - [15] CHA Y J, KOO J S. Roles of omental and bone marrow adipocytes in tumor biology [J]. *Adipocyte*, 2019, 8(1): 304-17.
 - [16] SHENG X, TUCCI J, PARMENTIER J H, et al. Adipocytes cause leukemia cell resistance to daunorubicin via oxidative stress response [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(45): 73147-59.
 - [17] NING H M, ZHANG Y, MAO N. Leptin and its receptor in acute myeloid leukemia [J]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2010, 18(1): 234-7.
 - [18] MAJKA S M, FOX K E, PSILAS J C, et al. *De novo* generation of white adipocytes from the myeloid lineage via mesenchymal intermediates is age, adipose depot, and gender specific [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(33): 14781-6.
 - [19] HOU D, WANG B, YOU R, et al. Stromal cells promote chemoresistance of acute myeloid leukemia cells via activation of the IL-6/STAT3/OXPHOS axis [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(21): 1346.
 - [20] YANG R Y, HAVEL P J, LIU F T. Galectin-12: a protein associated with lipid droplets that regulates lipid metabolism and energy balance [J]. *Adipocyte*, 2012, 1(2): 96-100.
 - [21] XUE H, YANG R Y, TAI G, et al. Galectin-12 inhibits granulocytic differentiation of human NB4 promyelocytic leukemia cells while promoting lipogenesis [J]. *Leukoc Biol*, 2016, 100(4): 657-64.
 - [22] WAN L, YANG R Y, LIU F T. Galectin-12 in cellular differentiation, apoptosis and polarization [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(1): 176.
 - [23] ZHOU B O, YU H, YUE R, et al. Bone marrow adipocytes promote the regeneration of stem cells and haematopoiesis by secreting SCF [J]. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(8): 891-903.
 - [24] MATTIUCCI D, MAURIZI G, IZZI V, et al. Bone marrow adipocytes support hematopoietic stem cell survival [J]. *Cell Physiol*, 2018, 233(2): 1500-11.
 - [25] AMANKWAH E K, SAENZ A M, HALE G A, et al. Association between body mass index at diagnosis and pediatric leukemia mortality and relapse: a systematic review and meta-analysis [J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57(5): 1140-8.
 - [26] ORGEL E, GENKINGER J M, AGGARWAL D, et al. Association of body mass index and survival in pediatric leukemia: a meta-analysis [J]. *Am J Clin Nutr*, 2016, 103(3): 808-17.
 - [27] LAI J, LIU G X, YAN G Y, et al. WEHI-3 cells inhibit adipocyte differentiation in 3T3-L1 cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 462(2): 105-11.
 - [28] BOYD A L, REID J C, SALCI K R, et al. Acute myeloid leukaemia disrupts endogenous myelo-erythropoiesis by compromising the adipocyte bone marrow niche [J]. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(11): 1336-47.
 - [29] BEAULIEU A, PONCIN G, BELAID-CHOUCAIR Z, et al. Leptin reverts pro-apoptotic and antiproliferative effects of α -linolenic acids in BCR-ABL positive leukemic cells: involvement of PI3K pathway [J]. *PLoS One*, 2011, 6(10): e25651.
 - [30] GRANCHI D, BAGLIO S R, AMATO I, et al. Paracrine inhibition of osteoblast differentiation induced by neuroblastoma cells [J]. *Int Cancer*, 2008, 123(7): 1526-35.
 - [31] MELO S A, SUGIMOTO H, O'CONNELL J T, et al. Cancer exosomes perform cell-independent microRNA biogenesis and promote tumorigenesis [J]. *Cancer Cell*, 2014, 26(5): 707-21.
 - [32] PEINADO H, ALEC'KOVIĆ M, LAVOTSHKIN S, et al. Corrigendum: melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a pro-metastatic phenotype through MET [J]. *Nat Med*, 2016, 22(12): 1502.
 - [33] ZHOU W, FONG M Y, MIN Y, et al. Cancer-secreted miR-105 destroys vascular endothelial barriers to promote metastasis [J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(4): 501-15.
 - [34] KUMAR B, GARCIA M, WENG L, et al. Acute myeloid leukemia transforms the bone marrow niche into a leukemia-permissive microenvironment through exosome secretion [J]. *Leukemia*, 2018, 32(3): 575-87.
 - [35] 王慧. 二甲双胍调节脂肪细胞对白血病细胞的化疗保护作用及机制研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2015.
 - [36] BOCHET L, LEHUÉDÉ C, DAUVILLIER S, et al. Adipocyte-derived fibroblasts promote tumor progression and contribute to the desmoplastic reaction in breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(18): 5657-68.
 - [37] TABE Y, KONOPLEVA M, ANDREEFF M. Fatty acid metabolism, bone marrow adipocytes, and AML [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 155.
 - [38] LU W, WENG W, ZHU Q, et al. Small bone marrow adipocytes predict poor prognosis in acute myeloid leukemia [J]. *Haematologica*, 2018, 103(1): e21-4.
 - [39] TANG C, LI M H, CHEN Y L, et al. Chemotherapy-induced niche perturbs hematopoietic reconstitution in B-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 204.
 - [40] NGUYEN T V, MELVILLE A, NATH S, et al. Bone marrow recovery by morphometry during induction chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in children [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0126233.
 - [41] MOLICA S, VITELLI G, CUTRONA G, et al. Prognostic relevance of serum levels and cellular expression of adiponectin in B-cell chronic lymphocytic leukemia [J]. *Int J Hematol*, 2008, 88(4): 374-80.

- [42] HARTWELL K A, MILLER P G, MUKHERJEE S, et al. Niche-based screening identifies small-molecule inhibitors of leukemia stem cells [J]. *Nat Chem Biol*, 2013, 9(12): 840-8.
- [43] FARGE T, SALAND E, TONI F D, et al. Chemotherapy-resistant human acute myeloid leukemia cells are not enriched for leukemic stem cells but require oxidative metabolism [J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(7): 716-35.
- [44] TABE Y, SAITOH K, YANG H, et al. Inhibition of FAO in AML co-cultured with BM adipocytes: mechanisms of survival and chemosensitization to cytarabine [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 16837.
- [45] YAN F, SHEN N, PANG J X, et al. Fatty acid-binding protein FABP4 mechanistically links obesity with aggressive AML by enhancing aberrant DNA methylation in AML cells [J]. *Leukemia*, 2017, 31(6): 1434-42.
- [46] NIEMAN K M, KENNY H A, PENICKA C V, et al. Adipocytes promote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapid tumor growth [J]. *Nat Med*, 2011, 17(11): 1498-503.
- [47] HANCKE K, GRUBECK D, HAUSER N, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein as a novel prognostic factor in obese breast cancer patients [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 119(2): 367.
- [48] LEE D, WADA K, TANIGUCHI Y, et al. Expression of fatty acid binding protein 4 is involved in the cell growth of oral squamous cell carcinoma [J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(3): 1116-20.
- [49] YAN F, SHEN N, PANG J X, et al. A vicious loop of fatty acid-binding protein 4 and DNA methyltransferase 1 promotes acute myeloid leukemia and acts as a therapeutic target [J]. *Leukemia*, 2018, 32(4): 865-73.